



بررسی میزان مقاومت شیگلاهای جدا شده از کودکان مبتلا به اسهال

شهر فسا تابستان ۸۴

عبدالعلی ابراهیمی^{۱*}، سکینه ابراهیمی^۲، محمود آغولی^۳

^۱گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲بیمارستان امیرالمؤمنین گناوه، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۳گروه میکروپزشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا

چکیده

زمینه: شیگلوزیس یک کولیت التهابی عفونی حاد است که به علت عفونت با یکی از گونه‌های جنس شیگلا ایجاد می‌شود. تشخیص باکتری در تعداد زیادی از نمونه‌های مدفوع اسهالی و تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی در امر تشخیص و درمان مفید خواهد بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، بررسی بر روی ۴۱۴ نمونه مدفوع اسهالی کودکان کمتر از ۸ سال که از آزمایشگاه‌های تشخیص طبی شهرستان فسا در فصل تابستان ۸۴ جمع‌آوری شده بودند، با استفاده از محیط کشت‌های انتقالی کری بلیر، براث گرم منفی و محیط کشت انتخابی هکتون انتریک آگار صورت گرفت. تست‌های تشخیصی بیوشیمیایی و سروزولوژیک انجام شد و نهایتاً تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی صورت گرفت.

یافته‌ها: از مجموع ۴۱۴ نمونه مدفوع، ۴۸ نمونه از نظر شیگلا مثبت شدند. شیگلا فلکسنری ۵۰ درصد، شیگلا سونئی ۳۱/۲۵ درصد، شیگلا دیسانتری ۱۲/۵ درصد و شیگلا بوئیدی ۶/۲۵ درصد موارد بودند. که در مجموع ۱۱/۵۹ درصد از کل را شامل می‌شدند. درصد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف؛ کوتریموکسازول ۸۱/۷۵ درصد، تتراسایکلین ۶۸/۷۵ درصد، آمپی‌سیلین ۳۷/۵ درصد، کانامایسین ۳۷/۵ درصد، سفالکسین ۱۸/۷۵ درصد، کلرامفنیکل ۱۲/۵ درصد، جنتامایسین ۱۲/۵ درصد، آمیکاسین ۸/۳۳ درصد، سفتریاکسون ۸/۳۳ درصد، نالیدیکسیک اسید ۴/۱۵ درصد، سفکسیم و سیپروفلوکساسین صفر درصد بودند.

نتیجه‌گیری: این تحقیق نشان می‌دهد که در درمان بیماران با آنتی‌بیوتیک‌های مختلف، توجه به درصد مقاومت باکتری در جمعیت که با زمان تغییر می‌کند ضروری است. در واقع درمان آنتی‌بیوتیکی غیر ضروری باعث مقاومت دارویی شده و می‌بایست جداً از آن پرهیز شود.

واژگان کلیدی: کودکان، کشت مدفوع، شیگلا، تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی

دریافت مقاله: ۸۷/۶/۲۰ - پذیرش مقاله: ۸۷/۱۱/۳

* بوشهر خیابان معلم، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، دانشکده پزشکی، کد پستی: ۷۵۱۴۶-۳۳۳۴۱

مقدمه

بیماری‌های اسهالی یکی از مهم‌ترین عوامل تهدید کننده سلامت در ایران و دیگر کشورهای در حال توسعه هستند که در کودکان کم سن و سال بسیار حائز اهمیت می‌باشند (۱). در بین پاتوژن‌های عامل اسهال، شیگلا نقش مهمی در ایجاد اسهال‌های خونی و التهابی دارد. شناسایی پاتوژن‌های روده‌ای مرتبط با اسهال در کشور، گامی اساسی در جهت اتخاذ اقدامات مؤثر در حیطه مراقبت‌های اولیه برای پیشگیری از بیماری است (۲).

شیگلوزیس یک کولیت التهابی حاد است که به علت عفونت با یکی از گونه‌های جنس شیگلا ایجاد می‌شود. این بیماری در ماه‌های گرم سال در مناطق معتدل و در آب و هوای گرمسیری در فصل بارندگی شایع‌تر است. هر دو جنس به یک میزان مبتلا می‌شوند. در اطفال در سنین قبل از دبستان شیوع بیشتری دارد. این عفونت در مناطق با بهداشت پایین شایع‌تر بوده و آب و غذای آلوده مهم‌ترین منبع عفونت محسوب می‌گردند. بهداشت فردی مهم‌ترین روش کنترل عفونت است (۳-۵). شیگلاها باسیل‌های غیرمتحرک، باریک و گرم منفی هستند که عضو خانواده انتروباکتریاسه می‌باشند. چهار گونه شیگلا؛ سونئی^۱، فلکسنری^۲، دیسانتری^۳ و بوئیدی^۴، بر اساس آنتی‌ژن‌های O سوماتیک سطحی و نوع تخمیر کربوهیدرات‌ها شناسایی شده‌اند (۶). توانایی حمله به سلول‌های اپی تلیوم روده‌ای و ایجاد عفونت و بیماری حتی در صورتی که تعداد باکتری‌های اولیه اندک باشند

-از چندصد تا چند هزار ارگانیزم- از مشخصات جنس شیگلا می‌باشد (۳). تشخیص باکتری در نمونه‌های مدفوع اسهالی و تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی می‌تواند در امر تشخیص و انتخاب درمان مناسب مفید باشد. به دلیل این که شیگلا عامل عمده اسهال، به ویژه در کودکان زیر نه سال به شمار می‌رود و ۵ تا ۱۵ درصد اسهال‌های حاد در کودکان تحت درمان را در مراکز درمانی کشورهای در حال توسعه -از جمله ایران- را به خود اختصاص می‌دهد، لذا در این بررسی کودکان این محدوده سنی را جهت ارزیابی میزان شیوع شیگلا و تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی مورد بررسی قرار داده‌ایم.

مواد و روش کار

در این مطالعه، بررسی بر روی ۴۱۴ نمونه مدفوع اسهالی کودکان کمتر از ۸ سال که از آزمایشگاه‌های تشخیص طبی شهرستان فسا در فصل تابستان ۸۴ که با استفاده از محیط انتقالی کری بلیر^۵ جمع‌آوری و به آزمایشگاه میکروب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی فسا انتقال داده شده بود، صورت گرفت. سپس در محیط غنی‌کننده براث گرم منفی^۶، تلقیح صورت گرفت. پس از گذشت ۶ ساعت از این محیط بر روی محیط‌های مک کونی‌آگار^۷ و هکتون انتریک‌آگار^۸ کشت صورت گرفت. ۲۴ ساعت بعد، از کلنی‌های مشکوک به شیگلا آزمایشات بیوشیمیایی مانند

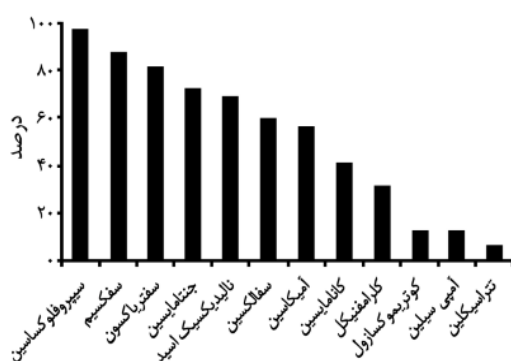
^۵ Cary blair^۶ Gram Negative Broth^۷ Mac Conkey Agar^۸ Hektoen Enteric Agar^۱ S.Sonnei^۲ S.Flexneri^۳ S.Dysenteriae^۴ S.Boydii

آمیکاسین ۸/۳۳ درصد، سفتریاکسون ۸/۳۳ درصد، نالیدکسیک اسید ۴/۱۵ درصد، سفکسیم و سیپروفلوکساسین صفر درصد بودند.

درصد مقاومت آنتی‌بیوتیک شیگلاهای جدا شده در جدول شماره ۱ آورده شده است. در جدول شماره ۲، الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیک شیگلاها به تفکیک گونه ذکر شده است و در نمودار شماره ۱ درصد حساسیت انواع آنتی‌بیوتیک‌ها نشان داده شده است.

جدول شماره ۱) درصد مقاومت آنتی‌بیوتیکی شیگلاهای

جدا شده			
آنتی‌بیوتیک	حساس (S)	نیمه حساس (I)	مقاوم (R)
کو‌تریموکسازول	۶(۱۲/۵)	۳(۶/۲۵)	۳۹(۸۱/۷۵)
تتراسیکلین	۳(۶/۲۵)	۱۲(۲۵)	۳۳(۶۸/۷۵)
آمپی‌سیلین	۱۲(۲۵)	۱۸(۳۷/۵)	۱۸(۳۷/۵)
کانامایسین	۱۱(۲۲/۹۱)	۱۹(۳۹/۵۹)	۱۸(۳۷/۵)
سفالکسین	۲۹(۵۹/۳۷)	۱۰(۲۱/۲۸)	۹(۱۸/۷۵)
کلرامفنیکل	۱۵(۳۱/۲۵)	۲۷(۵۶/۲۵)	۶(۱۲/۵)
جنتامایسین	۳۵(۷۱/۸۷)	۷(۱۵/۶۳)	۶(۱۲/۵)
آمیکاسین	۲۷(۵۶/۲۵)	۱۷(۳۵/۴۱)	۴(۸/۳۳)
سفتریاکسون	۳۹(۸۱/۲۵)	۵(۱۰/۴۲)	۴(۸/۳۳)
نالیدکسیک اسید	۳۳(۶۸/۷۵)	۱۳(۲۷/۱۰)	۲(۴/۱۵)
سفکسیم	۴۲(۸۷/۵)	۶(۱۲/۵)	۰
سیپروفلوکساسین	۴۶(۹۶/۸۷)	۲(۳/۱۳)	۰



نمودار شماره ۱) درصد حساسیت به انواع آنتی‌بیوتیک‌ها

تست اکسیداز، تست TSI^۹ تست اوره آز، تست تحرک، تست فنیل‌آلانین دامیناز، انجام شد. در صورت مطابقت تست‌های بیوشیمیایی فوق‌الذکر با باکتری شیگلا، تست آگلوتیناسیون اسلایدی با استفاده از آنتی‌سرم ضد شیگلا (ساخت شرکت MAST) جهت تأیید تست‌های بیوشیمیایی انجام شد و براساس نتایج تست آگلوتیناسیون اسلایدی، شیگلاها گروه‌بندی گردیدند. سپس جهت تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی، از روش استاندارد دیسک دیفیوژن کربی‌بایر^{۱۰} و محیط مولر هینتون آگار و دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی شامل سیپروفلوکساسین، سفکسیم، سفتریاکسون، جنتامایسین، نالیدکسیک اسید، سفالکسین، آمپی‌سیلین، کو‌تریموکسازول، تتراسایکلین، آمیکاسین، کلرامفنیکل و کانامایسین (ساخت شرکت پادتن طب) استفاده شد. با استفاده از جدول استاندارد نتایج به صورت حساس (S)، نیمه حساس (I) و مقاوم (R) گزارش شد (۱۰).

یافته‌ها

از مجموع ۴۱۴ نمونه مدفوع کشت داده شده، ۴۸ نمونه از نظر شیگلا مثبت گردیدند. شیگلا فلکسنری ۵۰ درصد (۲۴ مورد)، شیگلا سونئی ۳۱/۲۵ درصد (۱۵ مورد)، شیگلا دیسانتری ۱۲/۵ درصد (۶ مورد) و شیگلا بوئیدی ۶/۲۵ درصد (۳ مورد) که در مجموع ۱۱/۵۹ درصد از کل موارد را شامل می‌شدند. درصد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف؛ کو‌تریموکسازول ۸۱/۷۵ درصد، تتراسایکلین ۶۸/۷۵ درصد، آمپی‌سیلین ۳۷/۵ درصد، کانامایسین ۳۷/۵ درصد، سفالکسین ۱۸/۷۵ درصد، کلرامفنیکل ۱۲/۵ درصد، جنتامایسین ۱۲/۵ درصد،

^۹ Triple Sugar Iron Test

^{۱۰} Bauer-Kirby Disk Diffusion Susceptibility Test

جدول شماره ۲) الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی شیگلاها به تفکیک گونه

آنتی‌بیوتیک	شیگلا بوئیدی			شیگلا دیسانتری			شیگلا سونئی			شیگلا فلکسنری		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S
کوتریموکسازول	۰	۰	۳	۱	۰	۵	۱	۰	۱۴	۴	۳	۱۷
تتراسیکلین	۰	۰	۳	۰	۱	۵	۱	۶	۸	۲	۵	۱۷
آمپی‌سیلین	۱	۰	۲	۲	۱	۳	۴	۶	۵	۵	۱۱	۸
کانامایسین	۱	۱	۱	۱	۱	۴	۱	۱۱	۳	۸	۶	۱۰
سفالکسین	۲	۱	۰	۲	۱	۳	۱۰	۱	۴	۱۵	۷	۲
کلرامفنیکل	۰	۳	۰	۳	۲	۱	۳	۱۱	۱	۹	۱۱	۴
جنتامایسین	۱	۱	۱	۱	۰	۵	۱۳	۲	۰	۲۰	۴	۰
آمیکاسین	۲	۱	۰	۳	۳	۰	۸	۶	۱	۱۴	۷	۳
سفت‌ریاکسون	۲	۰	۱	۱	۲	۳	۱۵	۰	۰	۲۱	۳	۰
نالیدکسیک اسید	۳	۰	۰	۳	۳	۰	۹	۶	۰	۱۸	۴	۲
سفکسیم	۲	۱	۰	۴	۲	۰	۱۲	۲	۰	۲۴	۱	۰
سیپروفلوکساسین	۳	۰	۰	۶	۰	۰	۱۴	۱	۰	۲۳	۱	۰

بحث

عفونت گوارشی با تظاهر بالینی اسهال در اثر گونه‌های مختلف میکروب شیگلا و افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در نقاط مختلف دنیا به‌عنوان یک مشکل اساسی مطرح می‌باشد. اطلاع از حساسیت و مقاومت آنتی‌بیوتیکی در درمان نقش اساسی دارد. در یک بررسی در آمریکا میزان مقاومت به کوتریموکسازول از ۳ درصد در سال ۱۹۸۳ به ۲۱ درصد در سال ۱۹۸۵ افزایش نشان می‌دهد (۷). تحقیقات گذشته‌نگر بین سال‌های ۱۹۹۶-۲۰۰۰ در تایلند بر روی نتایج نمونه‌های کشت مدفوع ۹۹۱۴ کودک زیر ۱۵ سال، مؤید ابتلاء ۵/۳ درصد کودکان به شیگلوزیس بوده است. گونه شایع شیگلا سونئی به میزان ۶۲/۸ درصد بوده است. در این بررسی حساسیت به کوتریموکسازول، آمپی‌سیلین و سیپروفلوکساسین به‌ترتیب ۲/۳، ۸۴ و ۱۰۰ درصد گزارش شده است (۸). در یک مطالعه در برزیل، بین سال‌های ۱۹۹۳-

۱۹۸۸، میزان جداسازی شیگلا از نمونه‌های اسهالی گشت داده شده ۵/۷ در صد بوده است. از نظر نوع گونه ۷۳ در صد شیگلا فلکسنری، ۱۶ درصد شیگلا سونئی، ۷ درصد شیگلا بوئیدی و ۴ درصد شیگلا دیسانتری گزارش شده است. بیش از نیمی از گونه‌های شیگلا فلکسنری به کوتریموکسازول یا آمپی‌سیلین و یا هر دو مقاوم بوده‌اند و بیش از ۶۴ درصد به کلرامفنیکل و تتراسایکلین مقاومت داشتند (۹). در کراچی پاکستان، در مطالعه‌ای بین سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۳، از بین ۴۶۸۸ نمونه کشت مدفوع افراد مبتلا به اسهال، ۴ درصد عفونت ناشی از میکروب شیگلا گزارش شده بود. از نظر نوع گونه ۵۸ درصد شیگلا فلکسنری، ۱۶ درصد شیگلا سونئی، ۱۵ درصد شیگلا بوئیدی و ۱۱ درصد شیگلا دیسانتری بودند. ۱۰۰ درصد موارد به سفت‌ریاکسون حساسیت نشان دادند و بیشترین مقاومت مربوط به کوتریموکسازول (۸۷/۷۵ درصد) و آمپی‌سیلین (۵۵/۵ درصد) گزارش

شد. همچنین بررسی‌های این مطالعه، مؤید مقاومت میکروارگانیزم به نالیدکسیک اسید به میزان ۳۹ درصد بود (۱۰). در یک مطالعه در یک کشور اتیوپی، شیگلا فلکسنری با شیوع ۵۴ درصدی، شایع‌ترین گونه جدا شده از کشت مدفوع بود. در برابر آنتی بیوتیک‌های تتراسایکلین، کوتریموکسازول و آمپی‌سیلین ۷۵ درصد مقاومت وجود داشت و گونه‌های شیگلا، ۱۰۰ درصد به جنتامایسین، ۹۷/۳ درصد به نالیدکسیک اسید حساسیت نشان دادند (۱۱). در یک بررسی دراوگاندا میکروارگانیزم شیگلا در ۱۰۰ درصد موارد نسبت به کوتریموکسازول و نالیدکسیک اسید مقاومت داشتند. در حالی‌که در ۱۰۰ درصد موارد به سیپروفلوکساسین حساس بودند (۱۲). در یک تحقیق بین سال‌های ۱۹۹۴-۱۹۹۶ در آفریقا (کنیا، جنوب سودان، سومالی و غیره) بیشترین گونه جدا شده، شیگلا فلکسنری و شیگلا دیسانتری بودند. این بررسی نشان داد که در کشورهای مختلف آفریقایی ۸۵ تا ۱۰۰ درصد مقاومت به کلرامفنیکل و کوتریموکسازول وجود دارد. اما نمونه‌های مربوط به کشور سودان بیش از ۷۰ درصد به کوتریموکسازول و کلرامفنیکل حساس بودند (۱۳). گونه‌های شایع در مطالعه ما ۵۰ درصد شیگلا فلکسنری، ۳۱/۲۵ درصد شیگلا سونئی، ۱۲/۵ درصد شیگلا دیسانتری و ۶/۲۵ درصد شیگلا بوئیدی بودند. در مطالعات انجام گرفته در کشورهای صنعتی (۴ و ۵ و ۱۳)، برزیل (۹)، پاکستان (۱۰) و اتیوپی (۱۱) شیگلا فلکسنری به تنهایی شایع‌ترین گونه از شیگلا بوده است. در حالی‌که در مطالعه حاضر، ۵۰ درصد شیگلا فلکسنری و ۳۱/۲۵ درصد شیگلا سونئی مجموعاً بیشترین موارد را تشکیل می‌دهند. در تایلند بیشترین موارد (۶۲/۸ درصد) مربوط به شیگلا سونئی بوده است. در کشورهای مختلف آفریقایی شیگلا

فلکسنری و شیگلا دیسانتری شایع‌ترین بوده‌اند. که تفاوتی را با مطالعه اخیر نشان می‌دهند. از نظر مقاومت آنتی‌بیوتیکی افزایش مقاومت به آمپی‌سیلین (۱۶ تا ۷۵ درصد)، کلرامفنیکل (۳۰ تا ۷۵ درصد)، تتراسایکلین (۶۴ تا ۷۵ درصد) و کوتریموکسازول (۲۱ درصد تا ۱۰۰ درصد) در تحقیقات اشاره شده در کشورهای مختلف مشاهده گردیده است. در مطالعات مختلف حساسیت بالا به سیپروفلوکساسین و نسل سوم سفالوسپورین‌ها گزارش شده است (۳، ۴، ۸ و ۱۲) که با مطالعه ما مطابقت دارد. به علاوه در این مطالعه مقاومت به نالیدکسیک اسید ۴/۱۴ درصد بود که با تحقیقات در کشور اتیوپی مطابقت دارد (۱۱). اما در تحقیقی از کشور پاکستان (۱۰)، مقاومت به نالیدکسیک اسید ۳۹ درصد (۱۶) و در اوگاندا ۱۰۰ درصد (۱۲) ذکر شده است. بنابراین اگر چه حساسیت و مقاومت نسبت به بعضی از آنتی‌بیوتیک‌ها تشابهاتی را در نقاط مختلف دنیا نشان می‌دهد، اما تفاوت قابل ملاحظه در اکثریت مناطق و زمان‌های مختلف غیر قابل انکار است. لذا ضمن پرهیز از تجویز بدون اندیکاسیون آنتی‌بیوتیک‌ها، مطالعات دوره‌ای در مناطق مختلف و زمان‌های متفاوت به‌ویژه در هنگام شیوع بیماری از نظر مقاومت آنتی‌بیوتیکی ضروری به نظر می‌رسد. در مورد حساسیت آنتی‌بیوتیکی به نسل سوم سفالوسپورین‌ها، بررسی‌های انجام شده در کشورهای صنعتی در سال‌های اخیر نتایج مشابهی را ارائه می‌دهد (۳، ۴ و ۷). اگرچه در این تحقیق بالاترین حساسیت مربوط به سیپروفلوکساسین بود اما به دلیل خطر ایجاد عوارض مفصلی، در سنین زیر ۱۸ سال توصیه نمی‌شود. به هر حال در درمان با آنتی‌بیوتیک‌های مختلف علاوه بر توجه به اندیکاسیون، می‌بایست درصد حساسیت باکتری در جمعیت که با زمان تغییر

و باید جداً از آن پرهیز شود.

می‌کند نیز مدّ نظر قرار گیرد. در واقع درمان آنتی‌بیوتیکی غیر ضروری باعث مقاومت دارویی شده

References:

1. World Health Organization Division of Diarrhoeal and Acute Respiratory Disease Control. Integrated management of the sick child. Bull W.H.O. 1995; 73:735-40.
2. Yamashiro T, Nakasone N, Higa N, et al. Etiological study of diarrhoeal patients in Vientiane, Lao People's Democratic Republic. J. Clin. Microbio, 1998; 36:2195-219.
3. Deniss K, Eugene B, Anthony SF, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed, McGraw-Hill Companies. New York: USA, 2005; 902-6.
4. Gerald LM, John EB, Raphael DM. Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases, 5th ed, Churchill Livingstone Company. Philadelphia: USA, 2000; 2363-8.
5. Richard EB, Robert MK, Hal BJ. Nelson Textbook of Pediatrics, 7th ed, Saunders Company. Philadelphia: USA, 2004; 912-20.
6. Connie RM, George M. Textbook of Diagnostic Microbiology, 2th ed, Saunders Company. Philadelphia: USA, 2000; 73,484,496,963.
7. Griffin PM, Tauxe RV, Reddsc, et al. Emergence of highly trimethoprim-sulfamethoxazol-resistant, shigella in a native American population: an Epidemiologic study. Am J Epidemiol .1989 May, 129(5):1042-51
8. Hiranrattana A, Mekmullica J, chatsuwan T, et al. Childhood shigellosis at King Chulalongkorn Memorial Hospital bankok, Thailand: a 5-year review (1996-2000). Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2005 May, 36(3):683-5.
9. Lima AA, Lima NL, Pinho MC, et al. High frequency of strain multiply resistant to ampicillin trimethoprim-sulfamethoxazole, streptomycin, chloramphenicol, and tetracycline isolated from patient with shigellosis in northeastern Brazil during period 1988 to 1993. Antimicrob Agent chemother. 1995 Jan, 39(1):256-9.
10. Zafar A, sabir N, Bhutta ZA. Frequency of Isolation of shigella serogroup/serotypes and their antimicrobial susceptibility pattern in children from slum areas in Karachi. J Pak Med Assoc. 2005 May, 55(5):184-8.
11. Asrat D. shigella and salmonella serogroup and their antibiotic susceptibility patterns in Ethiopia. East mediterr Health J. 2008 Jul-Aug, 14(4):760-7.
12. Legros D, Ochola D, Lwanga N, et al. Antibiotic sensitivity of endemic shigella in Mbarara, Uganda. East Afr Med J. 1998 Mar, 75(3):106-1.
13. Materu SF, Lema OE, Mukunza HM, et al. Antibiotic resistance pattern of vibrio cholerae and shigella causing diarrhea outbreaks in the eastern Africa region :1994-1996. East Afr Med j. 1997 Mar, 74(3):193-7.